



Carbon Carbon Bond Forming Reactions by Controlling β -Fluorine Elimination from Fluorinated Organometallic Complexes

著者	市塚 知宏
発行年	2015
その他のタイトル	-フッ素脱離の制御に基づく含フッ素有機金属錯体による炭素 炭素結合形成
学位授与大学	筑波大学 (University of Tsukuba)
学位授与年度	2014
報告番号	12102甲第7227号
URL	http://hdl.handle.net/2241/00125816

氏 名 (本 籍)	市塚 知宏			
学 位 の 種 類	博 士 (理 学)			
学 位 記 番 号	博 甲 第 7227 号			
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 25 日			
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当			
審 査 研 究 科	数理解物質科学研究科			
学 位 論 文 題 目	Carbon-Carbon Bond Forming Reactions by Controlling β -Fluorine Elimination from Fluorinated Organometallic Complexes (β -フッ素脱離の制御に基づく含フッ素有機金属錯体による炭素-炭素結合形成)			
主	査	筑波大学教授	理学博士	市川淳士
副	査	筑波大学教授	理学博士	関口 章
副	査	筑波大学教授	理学博士	木越英夫
副	査	筑波大学教授	博士(工学)	韓 立彪

論 文 の 要 旨

有機フッ素化合物は、フッ素原子に由来する特徴的な性質や反応性を有するため、医薬品開発や材料科学の分野で多くの注目を集めている。それゆえ、複雑な有機分子中にフッ素原子やフッ素化された官能基を効率的に導入できる手法の開発が求められている。特に、クロスカップリングに代表される有機金属錯体を用いる合成反応は、一般的に広範かつ効率的な化学変換が可能であるため、有機フッ素化合物の合成においても中心的な役割を担うことが期待されている。しかし、有機フッ素化合物の合成に用いられる含フッ素有機金属錯体の反応は、その化学的性質から制約があった。

第 1 章 (序論) では、含フッ素有機金属錯体の性質を概観し、含フッ素有機金属錯体の関わる反応についてまとめている。含フッ素有機金属錯体は、フッ素の脱離による金属フルオリドの生成が起こり易く、これは特に含フッ素有機典型金属活性種の主な分解過程として認識されていた。この素反応過程を適切に抑制または促進し、フルオロアルケン配位子を有する有機金属錯体を鍵中間体とすることで炭素-炭素結合形成反応へと繋げるコンセプトを紹介している。

第 2 章では、1,1-ジフルオロエチレンから発生させた 2,2-ジフルオロビニル亜鉛錯体に対し、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) を配位子とすることにより、元来起こり易い β -フッ素脱離を抑制して安定化した。さらに、これを種々の有機ハロゲン化物とのクロスカップリング反応に用いた。調製した 2,2-ジフルオロビニル亜鉛-TMEDA 錯体は、TMEDA 配位子のない 2,2-ジフルオロビニル亜鉛錯体と比べて優れた熱的安定性を示し、固体状態で保存した場合には数ヶ月以上も分解が確認されなかった。2,2-ジフルオロビニル亜鉛-TMEDA 錯体は、パラジウムもしくは銅触媒を用いたハロゲン化アリール、アルケニル、アルキニル、ベンジル、およびアリルとのクロスカップリング反応に適用でき、 β,β -ジフルオロス

チレン、1,1-ジフルオロ-1,3-ジエン、1,1-ジフルオロ-1,3-エンイン、3,3-ジフルオロアリルベンゼン、および1,1-ジフルオロ-1,4-ジエンをそれぞれ高収率で与えた。

第3章では、ニッケル錯体を介した2-トリフルオロメチル-1-アルケンとアルキンの酸化的付加により生じるメタラサイクル中間体から β -フッ素脱離を促進し、炭素-フッ素結合切断を経る炭素-炭素結合形成反応を開発した。0価ニッケル錯体存在下、2-トリフルオロメチル-1-アルケンとアルキンとを反応させて、2-フルオロシクロペンタジエンを効率良く合成した。この反応では二度の β -フッ素脱離を経ており、二本の炭素-フッ素結合の切断を伴って二本の炭素-炭素結合を生成することで、[3+2]付加環化が進行する。この反応の機構研究も行い、ニッケラシクロプロパンが中間体として生じることを明らかにした。ここでは、電子不足なトリフルオロメチルアルケンが0価ニッケル錯体に対する良い π 受容性配位子として働くことにより、ニッケラシクロプロパンを生成し、続くアルキン挿入により、酸化的環化の過程が円滑に進行する。さらに本反応を応用することにより、ペンタフルオロエチルアルケンのアリル位選択的な炭素-フッ素結合活性化も行い、トリフルオロメチル基を有するシクロペンタジエンを良好な収率で合成した。

第4章では、第3章で得られた知見を基に、触媒的な2-トリフルオロメチル-1-アルケンとアルキンの脱フッ素カップリング反応の開発を行った。触媒量の0価ニッケル錯体存在下、2-トリフルオロメチル-1-アルケンとアルキンに対してヒドロリエチルシランを作用させ、1,1-ジフルオロ-1,4-ジエンを選択的に合成した。この反応では、アルケニルニッケルフルオリド中間体がヒドロシランとの金属交換を起こすことで、トリフルオロメチルアルケンの一本の炭素-フッ素結合が切断される。一方、トリエチルシランの代わりにジボロン化合物を添加して反応を行った場合、触媒的な[3+2]付加環化が優先的に進行し、2-フルオロ-1,3-シクロペンタジエンを収率良く与えた。ここでは、ジボロン化合物が二フッ化ニッケル錯体と選択的に金属交換し、続くフルオロボランの還元的脱離を経て、0価ニッケル錯体が再生する。また、ニッケル触媒によるアルキンおよびヒドロシランとの脱フッ素カップリングが3,3-ジフルオロプロペン誘導体に対しても有効であることを見出した。

審 査 の 要 旨

〔批評〕

β -フッ素脱離は有機金属錯体に独特の素反応過程であるが、含フッ素有機典型金属活性種の主な分解過程として進行し、意図しない副反応を引き起こしていた。本研究ではまず、工業原料である1,1-ジフルオロエチレンから容易に調製できる2,2-ジフルオロビニル亜鉛錯体を窒素配位子で巧みに安定化し、 β -フッ素脱離による分解を抑えることで有用なジフルオロビニル基導入剤を開発した。配位子で安定化された2,2-ジフルオロビニル亜鉛錯体を用いたクロスカップリング反応に適用できるハロゲン化合物は多岐に渡り、汎用性の極めて高いジフルオロアルケン合成法を確立した。ジフルオロアルケン化合物は医農薬や材料として重要な化合物群であることから、この成果は意義深いものである。また、有機遷移金属活性種の β -フッ素脱離は、適切な前駆体の供給法が少ないことから有機合成反応への応用が限られていたが、本研究ではフルオロアルケンとアルキンの酸化的環化に注目し、炭素-フッ素結合活性化反応を開発した。 β -フッ素脱離は穏和な反応条件で進行することから、強固な炭素-フッ素結合の切断を伴う反応としては比較的低温でも進行する有望な反応となった。特に2-フルオロシクロペンタジエンの合成は、二本の炭素-フッ素結合の切断を伴って進行する斬新な反応である。さらに著者は、金属-フッ素結合を有

する反応中間体が、フッ素と親和性の高いケイ素やホウ素といった元素を含む有機金属反応剤によって還元できることに着目し、反応の触媒化にも成功している。金属-フッ素結合を有する化学種を生成する反応は、金属-フッ素結合が強固なために、触媒化は通常困難である。しかしながら、この問題に対しても効率的な解決法を示し、 β -フッ素脱離を伴う反応を一般化した。以上のように著者は、 β -フッ素脱離を緻密な反応設計で抑制または促進することで、新たな有機合成化学の一分野を切り開いた。

〔最終試験結果〕

平成 27 年 2 月 12 日、数理物質科学研究科学学位論文審査委員会において審査委員の全員出席のもと、著者に論文について説明を求め、関連事項につき質疑応答を行った。その結果、審査委員全員によって、合格と判定された。

〔結論〕

上記の論文審査ならびに最終試験の結果に基づき、著者は博士(理学)の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。